

症例報告

Haloperidolからolanzapineへのスイッチングによって 麻痺性イレウスを呈した統合失調症の1例： 抗コリン性有害事象の観点からみるolanzapine使用に関する一考察

原田 研一¹⁾²⁾ 山本 健治¹⁾ 阪本 一剛¹⁾ 吉川 憲人¹⁾³⁾ 鎌田 隼輔¹⁾

I. はじめに

近年、新規非定型抗精神病薬が相次いで上市されており、統合失調症の薬物治療も新時代を迎えた感がある。2001年には本邦においてもolanzapine (OLZ) が使用可能となった。治療抵抗性や有害事象発現等によって従来型抗精神病薬による治療が困難な統合失調症症例において、OLZは新たな治療手段として大きな期待が寄せられ、実際に広く臨床的に活用されている。

しかしながら、2002年には糖尿病患者に対する投与が禁忌となるなど、olanzapine使用上の問題点も徐々に指摘されつつある。今回、我々は従来型抗精神病薬haloperidol (HPD) から新規非定型抗精神病薬OLZへのスイッチング過程において、重篤な抗コリン性有害事象として麻痺性イレウスを呈した統合失調症の1例を経験した。我々の知る限りでは、これまでにOLZによる重篤な抗コリン性有害事象の報告はなく、一般にOLZは抗コリン作用の観点からは安全性の高い薬剤として認識されていると思われる。しかし、その投与に際して、抗コリン性有害事象発現について十分な注意を要すると考えられたので若干の考察を含めて報告する。

Key Words : Anticholinergic adverse events, Olanzapine, Paralytic ileus, Schizophrenia, Switching

The case of a patient with schizophrenia who suffered from paralytic ileus caused by switching to olanzapine from haloperidol: A consideration of the usage of olanzapine in terms of anticholinergic adverse events.

Kenichi Harada¹⁾²⁾, Kenji Yamamoto¹⁾, Kazutaka Sakamoto¹⁾, Norihito Yoshikawa¹⁾³⁾, Shunsuke Kamada¹⁾

Department of Neuropsychiatry, Nayoro City Hospital¹⁾
Goryokai Hospital²⁾

Sapporo Ohta Hospital³⁾

名寄市立総合病院 神経精神科
現、五稜会病院
現、札幌太田病院

II. 症 例

【症例】63歳、男性、統合失調症

〔既往歴〕30歳時に急性虫垂炎にて開腹手術の既往あり。

〔家族歴〕特記事項なし。

〔生活歴・現病歴〕同胞6人の第1子として出生。中学卒業後、進学・就職することなく家事手伝い。20歳時に不眠、幻聴、被害関係妄想、作為体験を呈するようになり、名寄市立総合病院神経精神科（以下、当科）外来を初診し、統合失調症（当時、精神分裂病）と診断された。21歳時から約4年間、当科1回目の入院。薬物療法に加えて、電気痙攣療法やインスリンショック療法の治療歴があるが、寛解に至ることなく、25歳時に当科2回目の入院となった。以後、約38年間、長期入院中である。

〔臨床経過（図参照）〕

1. OLZ投与前の経過

使用薬物およびその1日投与量について、抗精神病薬HPD 36 mg, chlorpromazine 180 mg, thioridazine 70 mg, 気分安定薬carbamazepine 500 mg, および抗コリン薬biperiden 6 mgが数年来、継続的に投与されていた。しかし、OLZ投与開始直前の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）¹⁾にて、陽性尺度24点、陰性尺度32点、総合病理尺度56点と何れも高水準であり、重篤な精神病理状態が認められていた。また、緩下剤としてsennoside 24 mgが継続的に投与され、排便状態は良好に維持されていた。そのため、それ以外の排便状態改善を目的とする薬物の頓用や浣腸などの処置は必要とされなかった。

2. OLZ投与後の経過

本症例は、いわゆる治療抵抗性症例であり、それに対する有効性が比較的高く²⁾、かつ有害事象の発現頻度が低い³⁾とされるOLZへのスイッチングが適当と考えられた。

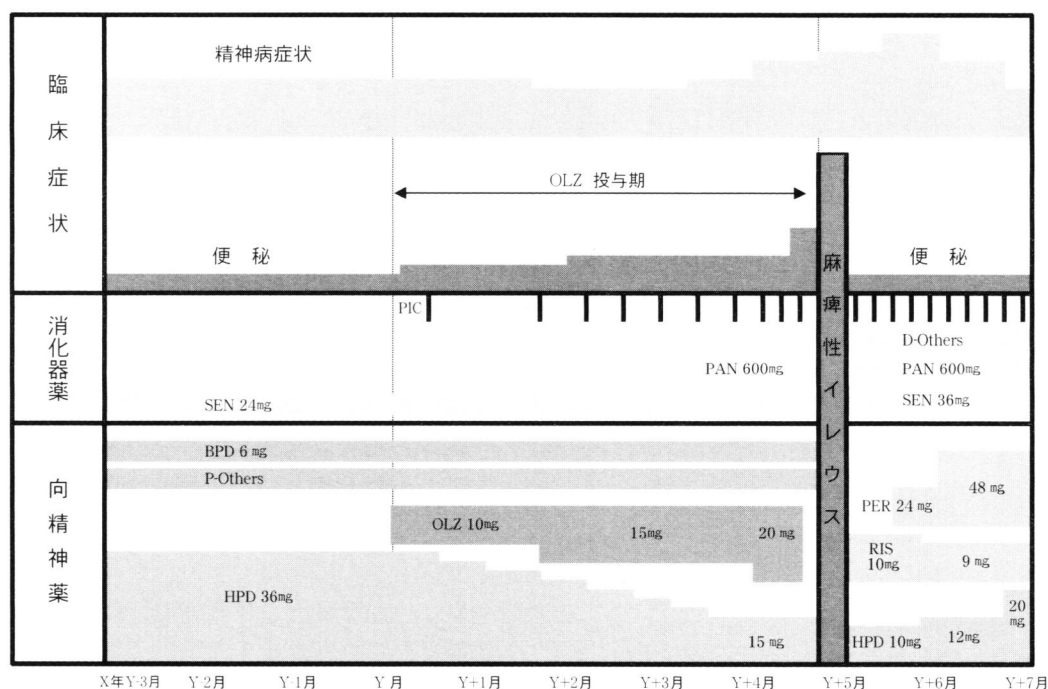
X年Y月初旬よりOLZの投与を開始した。その際、まず先行投与薬にOLZ10mgをadd-on投与した。約2週間の間隔を置いてHPDから減量を開始し、他の向精神薬および抗コリン薬についてはひとまず減量を留保した。

OLZ投与開始からまもなく、便秘傾向がやや強まったが、sodium picosulfate (PIC) 液剤の頓用にて比較的良好な排便状態が維持された。Y+1月中旬、HPD減量に伴い、OLZ15mgに増量すると便秘傾向が強まり、PIC液剤の頓用頻度および投与量が増加した。加えて、散発的に浣腸を要するようになり、Y+3月には腸管運動改善目的にてpantethine 600mgが継続的に投与されるようになった。

Y+4月、精神病症状が増悪傾向を示したため、HPD15mgの段階で減量を休止し、OLZ20mgに増量した。この頃より、患者は「この薬を飲むと腹が圧迫されて、腹の調子が悪くなるから飲みたくない」と訴え、OLZ錠の服用を拒否したため、OLZ投与を中止とした。しかし、それから間もなく、腹痛、嘔気、腹部不快感の増強を呈した（麻痺性イレウス第1病日）。その際、理学的所見とし

て、腸蠕動音の著しい低下、腹囲増大（平時90cmが100cm）、腹部緊満が認められた。また立位腹部X線写真にて、著明な小腸ガス像、結腸ガス像、ニボー像という麻痺性イレウスに特徴的な所見が認められた。そこで、絶飲食および経口服薬中止として、点滴治療を開始した。しかし、消化管運動に改善を認めず、第2病日には点滴治療に加えて、当院消化器内科にコンサルトし、イレウス管挿入となった。第8病日に大腸内視鏡検査が施行され、その結果、癒着や新生物などの器質的閉塞機転の存在は否定され、麻痺性イレウスの診断が確定した。第9病日、腸蠕動の改善を認めたため、食事摂取および経口服薬が再開となった。

以後、dimeticone 120 mg, magnesium oxide 1.5 g, senna500mgなど消化器薬の追加、PIC液剤の定期服用、抗コリン作用の弱い抗精神病薬への変更によって、消化管運動および排便機能は比較的良好な状態で維持されている。精神病症状については、麻痺性イレウス直後には増悪傾向が顕著であったが、HPD, risperidone, perospironeの併用によって若干の改善が得られ、OLZ投与以前とほぼ同様の状態で経過している。



経 過 図

凡例：『HPD：haloperidol, OLZ：olanzapine, BPD：biperiden, P-Others：他の向精神薬 (chlorpromazine 180 mg, thioridazine 70 mg, carbamazepine 500 mg), PER：perospirone, RIS：risperidone, SEN：sennoside, PIC：sodium picosulfate, PAN：pantethine, D-Others：他の消化器薬 (dimeticone 120 mg, magnesium oxide 1.5 g, senna 500 mg)』

注釈：『抗精神病薬のスイッチングに際して、先行投与薬にolanzapine 10 mgを追加投与し、約2週間後にhaloperidolの漸減を開始した。その他の併用薬の減量は留保した。OLZ用量依存性に便秘傾向は増強し、結果的に麻痺性イレウスに至った。麻痺性イレウス後も精神病症状が顕著であり、抗精神病薬の多剤大量投与を要した。』

Ⅲ. 考 察

本症例では、従来型抗精神病薬に対する治療抵抗性が顕著であったため、OLZへのスイッチングが試みられたが、重篤な抗コリン性有害事象として麻痺性イレウスを呈し、最終的にOLZ治療は中止を余儀なくされた。本症例の臨床経過に関連して、主にOLZの抗コリン作用および抗コリン性有害事象の観点から考察する。

1. OLZの抗コリン作用と抗コリン性有害事象について

OLZはムスカリン受容体に対する親和性を有しており、薬理学的に抗コリン作用を示すと考えられている⁴⁾。したがって、一定以上の頻度で抗コリン性有害事象が発生すると推測され、実際に用量依存的に便秘の頻度が増加する可能性も示されている⁵⁾。しかしながら、その薬理学的プロフィールから推測されるよりも、臨床における抗コリン性有害事象の発現頻度は少ないことが報告されている²⁾⁶⁾。そのため、OLZの有害事象に関するレビュー⁷⁾においても、OLZによる抗コリン性有害事象は重点を置かれていない。このようにOLZでは、薬理学的な抗コリン作用の程度と臨床における抗コリン性有害事象の発現頻度との間に論理的不一致が認められているが、その不一致に対する明確な説明は今のところ得られていない⁸⁾。

以上のように現状ではOLZの抗コリン作用および抗コリン性有害事象に対する評価は定まっていない。しかし、特に抗コリン作用に対する感受性が高いとされる高齢者⁹⁾、すでに抗コリン薬が投与されている患者、およびすでに抗コリン性有害事象を伴っている患者では、OLZが有意な抗コリン作用を示す可能性があり¹⁰⁾、その投与には十分な注意が必要であると思われる。

2. 本症例におけるOLZへのスイッチング方法について

本症例は、継続的な従来型抗精神病薬による治療にもかかわらず、精神病症状の改善に乏しい状態であった。しかしながら、その状態は慢性化・固定化しており、加えて長期入院中でもあり、患者環境における変動因子は特に認められない状態であった。これらのことから、本症例は抗精神病薬のスイッチングの適応であると判断され、OLZへのスイッチングが実施された。

そのスイッチング方法について、まず複数の先

行投与薬にOLZをadd-on投与し、約2週間の間隔を置いた後にHPDから減量を開始した。そして、ひとまず他の併用薬の減量を留保した。そのため、HPDの減量が開始されるまでの約2週間における薬剤性の抗コリン作用の総和は、OLZ投与の分だけ増加していたと考えられる。また、HPDの抗コリン作用は元来弱いとため、その減量開始後も抗コリン作用の総和はそれほど減少しなかったものと思われる。したがって、スイッチング開始の前後で、抗コリン作用の総和は増加していたと推測される。また、本症例は比較的高齢であり、かつ抗コリン作用を有する薬剤が先行投与されていた。加えて、緩下剤の投与により排便状態が比較的良好に維持されていたとはいえ、潜在的に便秘傾向を有していた。これらのことから、本症例は抗コリン作用に対する感受性が特に高い症例であったと考えられる。その結果、本症例では抗コリン性有害事象が顕在化し、麻痺性イレウスに至ったと考えられる。

以上のことから、本症例におけるOLZへのスイッチング方法は、OLZ投与による抗コリン作用の総和の増加、およびそれに伴う抗コリン性有害事象の増強という点に対する治療者の配慮が不十分であったと考えられる。OLZの投与に合わせて、錐体外路系副作用の出現・悪化を監視しつつ、抗コリン作用を有する薬剤を優先的に減量するなど工夫が必要であったと考えられる。

本邦では、OLZ実地導入からの日が浅く、概して治療者もその使用経験に乏しいのが現状である。そのような状況下では、OLZによる抗コリン性有害事象発現の可能性を過小評価すべきではないと思われる。特に、本症例のように抗コリン作用に対する感受性が特に高いと考えられる患者では、抗コリン性有害事象発現の可能性について十分に配慮した上で慎重にOLZを投与する必要があると考えられる。

Ⅳ. ま と め

HPDからOLZへのスイッチング過程において、麻痺性イレウスを呈した統合失調症の1例について報告した。本症例では、OLZのadd-on投与による抗コリン作用の増強によって、重篤な抗コリン性有害事象が惹起されたと考えられた。このことから、高齢者、すでに抗コリン作用を有する薬剤を投与されている者、すでに抗コリン性有害事象を伴っている者など、抗コリン作用に対する感

受性が特に高いと考えられる症例では、抗コリン性有害事象の発現・増悪に十分に配慮した上で慎重にOLZを投与すべきであると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Kay SR, Opler LA, Fiszbein A : Positive and negative syndrome scale (PANSS) rating manual. Multi-health system inc., Toronto, 1991. (山田寛, 増井寛治, 菊本弘次訳: 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 星和書店, 東京, 1991)
- 2) 小山司, 井上猛, 高橋義人 ほか: 治療抵抗性精神分裂病に対するolanzapine長期投与時の臨床効果. 臨床精神薬理 4 : 109-125, 2001
- 3) Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV et al : Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders : Results of an international collaborative trial. Am J Psychiatry 154 : 457-465, 1997
- 4) Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW et al: Antagonism by olanzapine of dopamine D₁, serotonin₂, muscarinic, histamine H₁ and α_1 -adrenergic receptors in vivo. Schizophr Res 37 : 107-122, 1999
- 5) Beasley CM, Tollefson GD, Tran PV et al: Olanzapine versus placebo and haloperidol: Acute phase results of the North America double-blind olanzapine trial. Neuropsychopharmacology 14 : 111-123, 1996
- 6) Beasley CM, Sanger T, Satterlee W et al: Olanzapine versus placebo: Results of a double-blind fixed-dose olanzapine trial. Psychopharmacology 124 : 159-167, 1996
- 7) Conley RR, Meltzer HY: Adverse events related to olanzapine. J Clin Psychiatry 61 [suppl 8] : 26-29, 2000
- 8) Kennedy JS : Olanzapine and the cholinergic system : An evolving scientific inquiry. Ed. by Tran PV, Bymaster FP, Tye N et al. Olanzapine(Zyprexa®):A novel antipsychotic. Lippincott Williams & Wilkins Healthcare, Philadelphia, 2001 (上島国利訳: オランザピンとコリン系: 発展途上の科学的探究. 村崎光邦総監修: オランザピン. MIT, 東京, p426-432, 2001)
- 9) Sunderland T, Tariot PN, Cohen RM et al: Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer type and age-matched controls. A dose-response study. Arch Gen Psychiatry 44 : 418-426, 1987
- 10) Masand P: 非定型抗精神病薬の比較—副作用を中心に— (Round table discussion 2, 三浦貞則司会, 村崎光邦監修). 臨床精神薬理 4:527-544, 2001